

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

|   |           |   |
|---|-----------|---|
| <b>(51) 国際特許分類 5</b><br><b>A61K 35/78</b>   | <b>A1</b> | <b>(11) 国際公開番号</b><br><b>WO 94/03193</b><br><b>(43) 国際公開日</b><br>1994年2月17日 (17.02.1994)  |
| <b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP93/01058<br><b>(22) 国際出願日</b> 1993年7月27日 (27. 07. 93)<br><b>(30) 優先権データ</b><br>特願平4/223653 1992年7月31日 (31. 07. 92) JP<br><b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b><br>株式会社 ツムラ (TSUMURA & CO.) [JP/JP]<br>〒103 東京都中央区日本橋三丁目4番10号 Tokyo, (JP)<br><b>(72) 発明者: および</b><br><b>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)</b><br>野田公俊 (NODA, Masatoshi) [JP/JP]<br>〒284 千葉県四街道市美しが丘三丁目6番14号 Chiba, (JP)<br>西谷 肇 (NISHIYA, Hajime) [JP/JP]<br>〒133 東京都江戸川区北小岩六丁目20番5号 Tokyo, (JP)<br>山口守道 (YAMAGUCHI, Morimichi) [JP/JP]<br>〒170 東京都豊島区北大塚一丁目32番13号201室 Tokyo, (JP)<br><b>(74) 代理人</b><br>弁理士 平木祐輔, 外 (HIRAKI, Yusuke et al.)<br>〒105 東京都港区虎ノ門一丁目15番7号 TG115ビル7階<br>Tokyo, (JP) |           | <b>(81) 指定国</b><br>AT (欧州特許), BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許),<br>DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許),<br>GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR,<br>LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), PT (欧州特許),<br>SE (欧州特許), US.<br><br>添付公開書類<br>国際調査報告書 |
| <b>(54) Title : REMEDY FOR BIOTOXIN TYPE BACTERIAL INTESTINAL INFECTIOUS DISEASES</b>   |           |   |
| <b>(54) 発明の名称</b> 生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤   |           |   |
| <b>(57) Abstract</b>  |           |   |
| A remedy for biotoxin type bacterial intestinal infectious diseases containing an active ingredient comprising at least one crude drug selected from the group consisting of rhubarb, cinnamon bark, coptis rhizome and ephedra herb, extracts of these drugs, Chinese medicines containing them as the ingredient, or extracts of these medicines. The remedy has a cholera toxin resistance and is useful for treating biotoxin type bacterial intestinal infectious diseases such as cholera and traveler's diarrhea.  |           |   |

(57) 要約

本発明は、大黃、桂皮、黄連及び麻黄からなる群から選ばれる少なくとも一種の生薬もしくはその抽出物、又はこれらを構成処方を含む漢方薬もしくはその抽出物を有効成分として含有する生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤に関する。本発明の生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤は、抗コレラトキシン活性を有し、コレラ、旅行者下痢症等の生体内毒素型細菌性腸管感染症の治療薬として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

|    |           |    |             |    |           |    |            |
|----|-----------|----|-------------|----|-----------|----|------------|
| AT | オーストリア    | CS | チェコスロヴァキア   | KR | 大韓民国      | PL | ポーランド      |
| AU | オーストラリア   | CZ | チェコ共和国      | KZ | カザフスタン    | PT | ポルトガル      |
| BB | バルバドス     | DE | ドイツ         | LI | リヒテンシュタイン | RO | ルーマニア      |
| BE | ベルギー      | DK | デンマーク       | LK | スリランカ     | RU | ロシア連邦      |
| BF | ブルキナファソ   | ES | スペイン        | LU | ルクセンブルグ   | SD | スーダン       |
| BG | ブルガリア     | FI | フィンランド      | LV | ラトヴィア     | SE | スウェーデン     |
| BJ | ベナン       | FR | フランス        | MC | モナコ       | SI | スロヴェニア     |
| BR | ブラジル      | GA | ガボーン        | MG | マダガスカル    | SK | スロヴァキア共和国  |
| BY | ベラルーシ     | GB | イギリス        | ML | マリ        | SN | セネガル       |
| CA | カナダ       | GN | ギニア         | MN | モンゴル      | TD | チャド        |
| CF | 中央アフリカ共和国 | GR | ギリシャ        | MR | モーリタニア    | TG | トゴ         |
| CG | コンゴ       | HU | ハンガリー       | MW | マラウイ      | UA | ウクライナ      |
| CH | スイス       | IE | アイルランド      | NE | ニジェール     | US | 米国         |
| CI | コートジボワール  | IT | イタリア        | NL | オランダ      | UZ | ウズベキスタン共和国 |
| CM | カメルーン     | JP | 日本          | NO | ノルウェー     | VN | ベトナム       |
| CN | 中国        | KP | 朝鮮民主主義人民共和国 | NZ | ニュージーランド  |    |            |

## 明 細 書

## 生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤

## 技術分野

本発明は、生体内毒素型細菌性腸管感染症に有効な医薬に関する。

## 背景技術

原虫、真菌、ウィルス、細菌等の種々の微生物が腸管感染症を引き起こすが、主要なものは細菌である。この腸管感染症を引き起こす細菌は、その発症機構により、①組織侵入型、②生体内毒素型（感染毒素型）、及び③（生体外）毒素型の3型に大別できる。そのうち、生体内毒素型細菌性腸管感染症は、コレラ菌 (*Vibrio cholerae*) や毒素原性大腸菌 (*Enterotoxigenic Escherichia coli*) による下痢症のように、経口的に腸管に入った生菌が腸管内で定着・増殖して毒素を産生する結果、発症する疾患であり、その代表的なものとして、コレラ、旅行者下痢症が挙げられる（薬局，42，1105(1991)）。

コレラは、コレラ菌の感染によって引き起こされる激しい水様性下痢を主体とする疾患であり、現在、アジア・アフリカを中心に世界中に蔓延している。その経過は、極めて急性なものであり、下痢が始まった初期から極期・末期を得て死に至るまでの経過が短く、死亡率の高い疾患である。現在、コレラに対する治療は、対症療法である輸液療法が全てであり、治療法として根本治療は開発されていない。

近年、コレラ治療法として、コレラ菌が体外に産生するコレラ毒素（コレラトキシン）の活性を阻害・抑制（抗コレラトキシン活性）し、無毒化することが注目されている。しかし、現在まで抗コレラトキシン活性を有する薬物は発見されておらず、抗コレラトキシン活性を有する

物質の開発が求められていた。

毒素原性大腸菌は、易熱性エンテロトキシン (Heat-labile toxin) 又は耐熱性エンテロトキシン (Heat-stable toxin) のいずれか一方又は両方を産生する大腸菌である。1971年にSackらによって見いだされたこの菌は、旅行者下痢症の主要な原因菌であり、最も重要な下痢原因菌の一つである (薬局, 42, 1105 (1991))。上記易熱性エンテロトキシンはコレラ毒素 (コレラトキシン) と分子構造、抗原性及び生物活性が酷似している (微生物, 3, 248 (1987))。従って、抗コレラトキシン活性を有する薬物は易熱性エンテロトキシンの活性も阻害・抑制し、無毒化すると考えられている。

#### 発明の開示

本発明者等は、上記の課題を解決すべく、種々の生薬、漢方薬について、鋭意研究を重ねた結果、大黃、桂皮、黄連及び麻黄からなる群から選ばれる少なくとも一種の生薬又はその抽出物、並びにこれらを構成処方に含む漢方薬又はその抽出物が抗コレラトキシン活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は下記の発明を包含する。

(1) 大黃、桂皮、黄連及び麻黄からなる群から選ばれる少なくとも一種の生薬 (以下「本発明の生薬」という。) 又はその抽出物を有効成分として含有する生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤。

(2) 有効成分が大黃、桂皮、黄連及び麻黄からなる群から選ばれる少なくとも一種の生薬又はその抽出物を構成処方に含む漢方薬 (以下「本発明の漢方薬」という。) 又はその抽出物である上記 (1) に記載の生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤。

(3) 有効成分が大黃又はその抽出物である上記 (1) に記載の生体内

毒素型細菌性腸管感染症治療剤。

(4) 有効成分が桂皮又はその抽出物である上記(1)に記載の生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤。

(5) 有効成分が黄連又はその抽出物である上記(1)に記載の生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤。

(6) 有効成分が麻黄又はその抽出物である上記(1)に記載の生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤。

(7) 有効成分が大黃甘草湯又はその抽出物である上記(2)に記載の生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤。

(8) 有効成分が桂枝加芍薬大黃湯又はその抽出物である上記(2)に記載の生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤。

(9) 有効成分が麻黄附子細辛湯又はその抽出物である上記(2)に記載の生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤。

(10) 有効成分が黄連解毒湯又はその抽出物である上記(2)に記載の生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤。

(11) コレラの治療剤である上記(1)～(10)のいずれかに記載の生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤。

本発明の生薬である大黃、桂皮、黄連及び麻黄は、従来、鎮静、鎮痙、抗炎症等の作用を有することが知られていたが、抗コレラトキシン作用を有することは、全く知られていなかった。

本発明の漢方薬としては、葛根湯、葛根湯加川きゅう辛夷、乙字湯、安中散、八味地黄丸、大柴胡湯、柴胡桂枝湯、柴胡桂枝乾姜湯、柴胡加竜骨牡蛎湯、半夏瀉心湯、黄連解毒湯、五苓散、桂枝加朮附湯、小青竜湯、桂枝茯苓丸、桂枝加竜骨牡蛎湯、麻黄湯、大黃牡丹皮湯、木防已湯、当帰四逆加呉茱萸生姜湯、苓桂朮甘湯、桂枝湯、十全大補湯、荊芥連翹湯、潤腸湯、よく苡仁湯、温清飲、清上防風湯、桂枝加芍薬湯、桃

核承気湯、防風通聖散、五積散、炙甘草湯、女神散、柴陷湯、調胃承気湯、柴胡清肝湯、桂枝人參湯、大黃甘草湯、治打撲一方、竹茹温胆湯、小建中湯、当帰湯、通導散、温経湯、牛車腎気丸、人參養栄湯、三黄瀉心湯、柴苓湯、胃苓湯、茵ちん五苓散、黄連湯、当帰建中湯、桂枝加芍薬大黃湯、麻黄附子細辛湯、茵ちん蒿湯等が挙げられ、そのうち特に大黃甘草湯、桂枝加芍薬大黃湯、麻黄附子細辛湯及び黄連解毒湯が好ましい。

本発明の漢方薬の処方は、「外台秘要方」、「傷寒論」、「金匱要略」等の古典に記載されており、例えば、大黃甘草湯、桂枝加芍薬大黃湯、麻黄附子細辛湯及び黄連解毒湯では、若干の差異があるが生薬の配合範囲は一般に次の通りである。また、これら本発明の漢方薬の用途としては、便秘、急性腸炎、高血圧等の種々のものが知られているが、コレラ、旅行者下痢症等の生体内毒素型細菌性腸管感染症の治療薬として有用であることは、全く知られていなかった。

#### 大黃甘草湯

|    |            |
|----|------------|
| 大黃 | 4.0重量部     |
| 甘草 | 1.0～2.0重量部 |

#### 桂枝加芍薬大黃湯

|     |            |
|-----|------------|
| 芍薬  | 6.0重量部     |
| 桂皮  | 4.0重量部     |
| 大棗  | 4.0重量部     |
| 甘草  | 2.0重量部     |
| 大黃  | 1.0～2.0重量部 |
| 乾生姜 | 1.0～4.0重量部 |

#### 麻黄附子細辛湯

|    |        |
|----|--------|
| 麻黄 | 4.0重量部 |
|----|--------|

細辛 3.0 重量部  
附子 0.5～1.0 重量部

#### 黄連解毒湯

黄ごん 3.0 重量部  
黄連 1.5～2.0 重量部  
山梔子 2.0～3.0 重量部  
黄柏 1.5～3.0 重量部

本発明の生薬及び本発明の漢方薬の抽出物としては、各種の水系溶剤抽出物が挙げられるが、水抽出物を用いることが好ましい。具体的な抽出物の調製例としては、上記の生薬又は漢方薬を10倍量の熱水で抽出し、得られた抽出液を濾過する方法が挙げられる。この抽出物は必要に応じて乾燥させ、乾燥粉末として用いることができる。

抽出物調製の具体例を以下に示す。

#### 具体例1 大黄甘草湯

大黄16.0g及び甘草8.0gの混合生薬（大黄甘草湯：24.0g）に240gの精製水を加え、100℃で1時間加熱抽出した。得られた抽出液を濾過後、スプレードライして6.0gの乾燥エキス粉末を得た。

#### 具体例2 桂枝加芍薬大黄湯

芍薬6.0g、桂枝4.0g、大棗4.0g、甘草2.0g、大黄2.0g及び乾生姜1.0gの混合生薬（桂枝加芍薬大黄湯：19.0g）に190gの精製水を加え、100℃で1時間加熱抽出した。得られた抽出液を濾過後、スプレードライして4.0gの乾燥エキス粉末を得た。

#### 具体例3 麻黄附子細辛湯

麻黄12.0g、細辛9.0g及び附子末3.0gの混合生薬（麻黄

附子細辛湯：24.0 g) に240 gの精製水を加え、100℃で1時間加熱抽出した。得られた抽出液を濾過後、スプレードライして4.5 gの乾燥エキス粉末を得た。

#### 具体例4 黄連解毒湯

黄ごん9.0 g、黄連6.0 g、山梔子6.0 g及び黄柏4.5 gの混合生薬（黄連解毒湯：25.5 g）に255 gの精製水を加え、100℃で1時間加熱抽出した。得られた抽出液を濾過後、スプレードライして4.5 gの乾燥エキス粉末を得た。

#### 具体例5 大黄

大黄24 gに240 gの精製水を加え、100℃で1時間加熱抽出した。得られた抽出液を濾過後、スプレードライして8.6 gの乾燥エキス粉末を得た。

#### 具体例6 桂皮

桂皮24 gに240 gの精製水を加え、100℃で1時間加熱抽出した。得られた抽出液を濾過後、スプレードライして2.6 gの乾燥エキス粉末を得た。

#### 具体例7 黄連

黄連24 gに240 gの精製水を加え、100℃で1時間加熱抽出した。得られた抽出液を濾過後、スプレードライして5.0 gの乾燥エキス粉末を得た。

#### 具体例8 麻黄

麻黄24 gに240 gの精製水を加え、100℃で1時間加熱抽出した。得られた抽出液を濾過後、スプレードライして4.8 gの乾燥エキス粉末を得た。

#### 具体例9 大黄甘草湯

大黄1600 g及び甘草800 gの混合生薬（大黄甘草湯：2400



g) に 24 L の精製水を加え、加熱し、100℃になってから1時間抽出した。得られた抽出液を遠心分離機にかけ、残渣を分離して溶液20 Lを得た。

この溶液を0.3  $\mu$ m のメンブランフィルター（東洋濾紙社製）により無菌清澄濾過した。得られた濾液をダイアフィルターG-10T（バイオエンジニアリング社製：分画分子量10000）を用いて限外濾過した。この限外濾過は、内容積2.0 L の容器の下面に直径152 mm の膜をセットし、圧力3 kg/cm<sup>2</sup> で行い、容器内の液が濃縮されるにつれ精製水約2 L を添加するというように実施した。この結果、限外濾過液20 Lを得た。

次に、実験例を示して、本発明の有効成分が抗コレラトキシン活性を有することについて説明する。

#### 実験例1 CHO（チャイニーズハムスター卵巣）細胞アッセイによる検討

本実験では、本発明の生薬又は漢方薬を10 mg/ml になるように溶解し、37℃で30分間抽出し、この抽出液を遠心して得られる上清液を適宜濃度を調整して用いた。

CHO細胞（ $2.5 \times 10^5$  cells/ml）に10 ng/ml のコレラトキシン及び上記本発明の生薬又は漢方薬（抽出上清液）を37℃で17時間作用させ、コレラトキシンによる卵円形から紡錘形への細胞の形態変化の阻害を観察し、阻害率を求めた。

#### 実験例2 アグマチンアッセイによる検討

1  $\mu$ g のコレラトキシンAサブユニット、0.7 mg のアグマチン、0.0375  $\mu$ Ci の [<sup>14</sup>C] ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド及び実験例1で得た本発明の生薬又は漢方薬（抽出上清液）を混合し、30℃で3時間保温し、形成される [<sup>14</sup>C] ADP（アデノシン二リン

酸)ーリボシル化アグマチンを測定した。この [ $^{14}\text{C}$ ] ADPーリボシル化アグマチンの形成を指標に、本発明の有効成分によるコレラトキシンのADPーリボシル化転移酵素活性の阻害率を求めた。

実験例1及び実験例2の結果を表1に示す。表1において、濃度は抽出上清液を得るのに用いた生薬又は漢方薬の最終濃度を示す。

表 1

| 生薬・漢方薬             | 濃 度<br>( $\mu\text{g/ml}$ )             | CHO細胞アッセイ<br>(阻害率%) | アグマチンアッセイ<br>(阻害率%)        |
|--------------------|---|---------------------|----------------------------|
| 大 黄 甘 草 湯          | 3                                       | 98                  | 100                        |
| 桂 枝 加 芍 薬<br>大 黄 湯 | 9                                       | 98                  | 98                         |
| 麻 黄 附 子<br>細 辛 湯   | 3<br>200<br>667                         | 98                  | 98<br>99<br>98             |
| 黄 連 解 毒 湯          | 3                                       | 98                  | 6                          |
| 大 黄                | 1<br>67                                 | 99                  | 98<br>99                   |
| 桂 皮                | 1                                       | 99                  | 99                         |
| 黄 連                | 3                                       | 98                  | 32                         |
| 麻 黄                | 1<br>2<br>6.7<br>20<br>67<br>200<br>667 | 50<br>99            | 53<br>97<br>98<br>98<br>99 |

上記の結果より明らかなように、本発明の有効成分はコレラトキシンの直接作用し、ADPーリボシル化転移酵素活性を著明に阻害し、抗コレラトキシ活性を有することが確認された。従って、本発明の生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤は、コレラ、旅行者下痢症等の生体内毒素型細菌性腸管感染症の治療薬として有用である。

なお、本発明の有効成分は、長い歴史を有し、安全性が確認されたものであるので安心して使用することができる。例えば、マウス及びラットに対し、限界投与量である  $15 \text{ g/kg}$  の経口投与で死亡例が認められないことから明らかなように極めて安全性の高いものである。

次に、本発明の生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤の製剤化及び投与量について説明する。

本発明の生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤は、本発明の生薬又は漢方薬をそのまま、又はその抽出物を公知の医薬用担体と組合せて製剤化することができる。投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。

所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で本発明の生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤の有効成分の重量として  $3 \sim 15 \text{ g}$  を、1日数回に分けての服用が適当である。

経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等を用いて常法に従って製造される。

この種の製剤には、適宜上記賦形剤の他に、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、活沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を使用することができる。それぞれの具体例は以下に示すごとくである。

#### 〔結合剤〕

デンプン、デキストリン、アラビアゴム末、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール。

## 〔崩壊剤〕

デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース。

## 〔界面活性剤〕

ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート 80。

## 〔滑沢剤〕

タルク、ロウ類、水素添加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコール。

## 〔流動性促進剤〕

軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム。

また、本発明の生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤は、懸濁液、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤としても投与することができ、これらの各種剤形には、矯味矯臭剤、着色剤を含有させてもよい。

一方、非経口剤は常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を用いることができる。更に必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤を加えてもよい。また、この非経口剤は安定性の点から、バイアル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。更に、必要に応じて適宜、等張化剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤等を加えてもよい。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例を示して本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれにより何ら制限されるものではない。

#### 実施例 1

|                         |       |
|-------------------------|-------|
| ①コーンスターチ                | 21 g  |
| ②結晶セルロース                | 10 g  |
| ③カルボキシメチル<br>セルロースカルシウム | 7 g   |
| ④軽質無水ケイ酸                | 1 g   |
| ⑤ステアリン酸マグネシウム           | 1 g   |
| ⑥具体例 1 で得られた大黃甘草湯       | 160 g |

計 200 g

上記の処方に従って①～⑥を均一に混合し、打錠機にて圧縮成型して 1 錠 200 mg の錠剤を得た。

この錠剤 1 錠には、具体例 1 で得られた大黃甘草湯 160 mg が含有されており、成人 1 日 20～80 錠を数回にわけて服用する。

#### 実施例 2

|                          |       |
|--------------------------|-------|
| ①コーンスターチ                 | 29 g  |
| ②ステアリン酸マグネシウム            | 2 g   |
| ③カルボキシメチル<br>セルロースカルシウム  | 8 g   |
| ④軽質無水ケイ酸                 | 1 g   |
| ⑤具体例 2 で得られた<br>桂枝加芍薬大黃湯 | 160 g |

計 200 g

上記の処方に従って①～⑤を均一に混合し、圧縮成型機にて圧縮成型後、破碎機により粉碎し、篩別して顆粒剤を得た。

この顆粒剤 1 g には、具体例 2 で得られた桂枝加芍薬大黃湯 800 mg が含有されており、成人 1 日 4～18 g を数回にわけて服用する。

#### 実施例 3

|                     |       |
|---------------------|-------|
| ①コーンスターチ            | 19 g  |
| ②軽質無水ケイ酸            | 1 g   |
| ③具体例 3 で得られた麻黄附子細辛湯 | 180 g |
| 計 200 g             |       |

上記の処方に従って①～③を均一に混合し、200 mg を 2 号カプセルに充填した。

このカプセル剤 1 カプセルには、具体例 3 で得られた麻黄附子細辛湯 180 mg が含有されており、成人 1 日 20～80 カプセルを数回にわけて服用する。

#### 実施例 4

具体例 9 で得られた大黃甘草湯 20 L にアラニン（発熱物質不含）300 g を添加、溶解した。これを 900 本のバイアル瓶に分注した後、凍結乾燥し、粉末注射剤を得た。この注射剤 1 バイアルには、凍結乾燥物 406 mg が含まれており、10 ml の精製水で溶解した時、その水溶液は澄明であった。また、この水溶液は日本薬局方の発熱性物質試験法に合格していた。

#### 産業上の利用可能性

本発明の生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤は、抗コレラトキシン活性を有し、コレラ、旅行者下痢症等の生体内毒素型細菌性腸管感染症の治療薬として有用である。

## 請 求 の 範 囲

1. 大黃、桂皮、黃連及び麻黃からなる群から選ばれる少なくとも一種の生薬又はその抽出物を有効成分として含有する生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤。
2. 有効成分が大黃、桂皮、黃連及び麻黃からなる群から選ばれる少なくとも一種の生薬又はその抽出物を構成処方を含む漢方薬又はその抽出物である請求の範囲第1項記載の生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤。
3. 有効成分が大黃又はその抽出物である請求の範囲第1項記載の生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤。
4. 有効成分が桂皮又はその抽出物である請求の範囲第1項記載の生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤。
5. 有効成分が黃連又はその抽出物である請求の範囲第1項記載の生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤。
6. 有効成分が麻黃又はその抽出物である請求の範囲第1項記載の生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤。
7. 有効成分が大黃甘草湯又はその抽出物である請求の範囲第2項記載の生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤。
8. 有効成分が桂枝加芍薬大黃湯又はその抽出物である請求の範囲第2項記載の生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤。
9. 有効成分が麻黃附子細辛湯又はその抽出物である請求の範囲第2項記載の生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤。
10. 有効成分が黃連解毒湯又はその抽出物である請求の範囲第2項記載の生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤。
11. コレウの治療剤である請求の範囲第1項～第10項のいずれか1項に記載の生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01058

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>Int. Cl <sup>5</sup> A61K35/78<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |  |   |
|---|--|---|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>Int. Cl <sup>5</sup> A61K35/78<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)   |  |   |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |  |   |
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                       | Relevant to claim No.   |
| X   | JP, A, 1-172338 (Nisshin Flour Milling Co., Ltd.),<br>July 7, 1989 (07. 07. 89),<br>Claim (Family: none) | 1, 2, 10  |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.   |  |   |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |  |   |
| Date of the actual completion of the international search<br>October 8, 1993 (08. 10. 93)   |  | Date of mailing of the international search report<br>November 2, 1993 (02. 11. 93) |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japanese Patent Office<br>Facsimile No.   |  | Authorized officer<br>Telephone No.   |



|  |  |                        |
|--|--|------------------------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  |  |                        |
| Int. Cl. A 61K 35/78   |  |                        |
| B. 調査を行った分野  |  |                        |
| 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))   |  |                        |
| Int. Cl. A 61K 35/78   |  |                        |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの   |  |                        |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  |  |                        |
| C. 関連すると認められる文献  |  |                        |
| 引用文献の<br>カテゴリー*  | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号       |
| X  | JP. A, 1-172338 (日清製粉株式会社),<br>7. 7月, 1989 (07. 07. 89)<br>特許請求の範囲 (ファミリーなし) | 1, 2, 10               |
| <input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。   |  |                        |
| * 引用文献のカテゴリー<br>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの<br>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの<br>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)<br>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献<br>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献<br>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの<br>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの<br>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの<br>「&」 同一パテントファミリー文献 |  |                        |
| 国際調査を完了した日<br>08. 10. 93   | 国際調査報告の発送日<br>02. 11. 93   |                        |
| 名称及びあて先<br>日本国特許庁 (ISA/JP)<br>郵便番号 100<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号  | 特許庁審査官 (権限のある職員)<br>高 梨 操  | 4 C 7 1 6 7<br>3 4 5 2 |
| 電話番号 03-3581-1101 内線   |  |                        |